



Espacenet

Bibliographic data: DE 4421433 (C1)

Transdermal therapeutic system for treatment of, e.g., hypertension

Publication date: 1995-06-08

Inventor(s): HERRMANN FRITZ DR [DE]; LIST HARALD DR [DE] ±

Applicant(s): LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE] ±

Classification:
 - **international:** [A61K31/295](#); [A61K33/44](#); [A61K9/70](#); [A61P25/00](#); [A61P37/00](#); [A61P37/08](#); [A61P7/02](#); [A61P9/08](#); [A61P9/10](#); [A61P9/12](#); (IPC1-7): [A61F13/02](#); [A61L15/44](#); [A61M37/00](#)
 - **European:** [A61K9/70E](#); [A61K31/295](#)

Application number: DE19944421433 19940618

Priority number (s): DE19944421433 19940618

Also published as:

- [US 5882674 \(A\)](#)
- [JP 10501539 \(T\)](#)
- [EP 0766558 \(A1\)](#)
- [WO 9535105 \(A1\)](#)
- [CA 2193100 \(A1\)](#)

Cited documents: [DE3315272 \(C1\)](#) [US3598122 \(A\)](#) [View all](#)

Abstract of DE 4421433 (C1)

A transdermal therapeutic system (TTS) contains compounds that release carbon monoxide in the organism in order to increase the organism CO concentration.

Last updated: 04.04.2011 Worldwide Database 5.7.20.93p



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Patentschrift**
⑩ **DE 44 21 433 C 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 L 15/44
A 61 F 13/02
A 61 M 37/00

②① Aktenzeichen: P 44 21 433.2-45
②② Anmeldetag: 18. 6. 94
④③ Offenlegungstag: —
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 8. 6. 95

DE 44 21 433 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

⑦③ **Patentinhaber:**
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH & Co KG,
56567 Neuwied, DE

⑦④ **Vertreter:**
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389
Wesseling

⑦② **Erfinder:**
Herrmann, Fritz, Dr., 56567 Neuwied, DE; List,
Harald, Dr., 56567 Neuwied, DE

⑤⑥ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:**
DE 33 15 272 C1
US 35 98 122

- ⑤④ Transdermales therapeutisches System mit Wirkstoffen, die Kohlenmonoxid-Quellen darstellen, Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung
- ⑤⑦ Ein transdermales therapeutisches System (TTS) enthält zur Erhöhung der CO-Konzentration im Organismus Verbindungen, die im Organismus Kohlenmonoxid freisetzen.

DE 44 21 433 C 1

Die vorliegende Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System (TTS) zur systemischen und topischen Verabreichung von Wirkstoffen, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen.

Vielfache Forschungen in jüngster Zeit haben ergeben, daß dem CO eine ganz wesentliche Rolle als Mediator sowohl bei physiologischen als auch patho-physiologischen Vorgängen im Körper zukommt. Die Rolle des CO erstreckt sich auf die Regulierung des arteriellen Gefäßtonus, die Blutplättchenaggregation, die Beeinflussung immunologischer und inflammatorischer Prozesse sowie die Funktion als Botenstoff bei Übermittlung der Erregungen des zentralen und peripheren Nervensystems. Insofern ist CO auch einbezogen in patho-physiologische Veränderungen dieser funktionellen Strukturen bzw. Organsysteme wie z. B. Bluthochdruck, Koronarstenosen, Arteriosklerose; darüber hinaus gibt es Hinweise auf die Beteiligung an immunologischen und inflammatorischen Prozessen sowie Beeinflussung des Zellwachstums.

Neben der gefäßerweiternden und der antithrombotischen Wirkung wird dem CO im zentralen und peripheren Nervensystem die Funktion eines Neurotransmitters zugeschrieben. Die schnelle Diffusion durch Zellmembranen ermöglicht die bedeutende Rolle als inter- und intrazellulärer Mediator.

Aufgrund dieser Erkenntnis entsteht das Bedürfnis, dem Organismus den Wirkstoff CO in kontrollierbarer Weise zuführen zu können, ohne daß dadurch die Gefahr einer Intoxikation durch Anlagerung an das Hämoglobin heraufbeschworen wird. Der Weg über die Atemluft, die normalerweise schon mehr oder weniger CO-haltig ist, scheidet deswegen aus, weil eine genaue und insbesondere reproduzierbare Dosierung auf Schwierigkeiten stößt. Andere parenterale oder enterale Applikationsweisen sind nicht bekannt.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein transdermales therapeutisches Verabreichungssystem für Wirkstoffe bereit zustellen, die dem menschlichen oder tierischen Organismus CO in einer gezielten und reproduzierbaren Dosierung des Wirkstoffes zuführen.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht darin, daß mit Hilfe eines transdermalen therapeutischen Systems Wirkstoffe an einen Organismus durch die Haut oder Schleimhaut verabreicht werden, von welchen mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.

Ein therapeutisches System ist eine arzneistoffenthaltende Vorrichtung bzw. Darreichungsform, welche einen oder mehrere Arzneistoffe in vorausbestimmter Rate kontinuierlich über einen festgelegten Zeitraum an einem festgelegten Anwendungsort abgibt (HEILMANN "Therapeutische Systeme", F. Enke Verlag Stuttgart, 1984, S. 26). Therapeutische Systeme sind sowohl für topische als auch für systemische Anwendungen einsetzbar und werden dementsprechend unterschiedlich konzipiert.

Ein erfindungsgemäßes transdermales therapeutisches System ist unter anderem durch folgende Vorteile gekennzeichnet:

- Die Zuführung von CO an den Organismus über die Atemluft wird umgangen
- Der Wirkstoff gelangt in seiner pharmakolo-

gisch aktiven Form direkt in den Körperkreislauf, wodurch auch der Stoffwechsel im gastrointestinalen Trakt vermieden wird.

- Reduzierung von gastrointestinalen Nebenwirkungen.
- Gleichbleibende therapeutische Wirkung mit gegenüber anderen Verabreichungswegen minimierter Dosis.
- Besondere Eignung für Wirkstoffe mit einer sehr kurzen pharmakodynamischen Phase.
- Ambulante Behandlung der Patienten ohne die Notwendigkeit einer ständigen Überwachung
- Verbesserte Patientencompliance.

Für die Realisierung eines den oder die Wirkstoffe nach der Erfindung enthaltenden TTS bestehen vielfältige Möglichkeiten, wie beispielsweise haftklebende Pflaster, Filme, Sprays, Cremes, Salben und ähnliches. Besonders bevorzugt ist die Verabreichungsform der haftklebenden Pflaster. Sie bestehen in der Regel aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen Wirkstoffreservoir mit einer meist polymeren Matrix, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen einer die Abgabe des Wirkstoffes steuernden Membran, einer Haftkleeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall einer vor der Applikation des Systems als gebrauchsfertigem Arzneimittel wieder ablösbaren Schutzschicht.

Die für die Erfindung brauchbaren transdermalen haftklebenden Pflaster sind dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannt. Sie lassen sich weitgehend zwei grundsätzlichen Steuerungsprinzipien zuordnen: Matrix-Diffusions-Steuerung und Membran-Steuerung, wobei nur die letztere eine Wirkstofffreisetzung nullter Ordnung besitzt. Ein Pflaster mit Matrix-Diffusions-Steuerung wird z. B. in DE-PS 33 15 272 beschrieben. Es besteht aus einer undurchlässigen Rückschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten Reservoir aus einer Polymermatrix, das den Wirkstoff in einer Konzentration oberhalb der Sättigungskonzentration enthält, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Klebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht. Ist die Reservoirmatrix selbst schon haftklebend, so kann auf die zusätzliche Haftklebeschicht verzichtet werden.

Für Pflaster mit Membran-Steuerung sei beispielhaft auf US-Patent 3,598,122 hingewiesen. Diese Pflaster bestehen grundsätzlich aus einer Rückschicht, die eine der Oberfläche darstellt, einer für den Wirkstoff durchlässigen Klebeschicht, die die andere Oberfläche darstellt und letztlich einem Reservoir, das den Wirkstoff zwischen den die beiden Oberflächen bildenden Schichten enthält.

Alternativ dazu kann der Wirkstoff auch in einer Vielzahl von Mikrokapseln enthalten sein, die innerhalb der durchlässigen Klebschicht verteilt sind. In jedem Fall wird der Wirkstoff aus dem Reservoir oder den Mikrokapseln durch eine Membran in die für den Wirkstoff durchlässige Klebschicht, die im Kontakt mit der Haut des zu Behandelnden steht, kontinuierlich abgegeben. Im Falle von Mikrokapseln kann das Kapselmateriale auch als Membran wirken.

Ergänzend sei noch darauf hingewiesen, daß auch eine Steuerung mit Hilfe von elektrischem Strom möglich ist, wobei der Durchtritt des Wirkstoffes durch die Haut den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt darstellt. Derartige Vorgänge werden als Elektroosmose, Ionto-

phorese oder Elektrophorese bezeichnet.

Die Pflaster, gleich welcher Art, können im Bedarfsfall neben der das Reservoir bildenden Matrix und dem Wirkstoff oder Wirkstoffkombinationen noch verschiedenartige Zusatzstoffe enthalten. Besonders erwähnt werden solche Zusatzstoffe, die die Diffusion des Wirkstoffs im Reservoir und/oder die Permeation des Wirkstoffes durch die Haut beeinflussen. Solche Zusatzstoffe sind dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt.

Als für die Erfindung geeignete Wirkstoffe sind in erster Linie CO-haltige Komplexverbindungen zu nennen, die unter den Oberbegriff der Koordinationsverbindungen fallen. In ihnen stellt sich das CO als ein mit einem Zentralatom verbundener Ligand dar. Wegen der leichteren Abspaltbarkeit werden die Anlagerungskomplexe den Durchdringungskomplexen vorgezogen. Diese Anlagerungskomplexe stellen in der Regel feste oder flüssige Substanzen dar, die gewichtsmäßig ohne Probleme handhabbar sind und daher in definierter Konzentration in ein TTS einarbeitbar sind.

Diese Koordinationsverbindungen weisen mindestens einen CO-Liganden auf, wobei es mehrkernige Vertreter gibt, die beispielsweise bis zu 12 CO gebunden haben. Neben dem CO können auch andere Liganden an das Zentralatom gebunden sein. Unter mehrkernigen Koordinationsverbindungen sind solche zu verstehen, die mehr als ein Zentralatom aufweisen. Auch sie sind im Sinne der Erfindung geeignet.

Besonders bevorzugt sind Koordinationsverbindungen mit Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems als Zentralatom, wobei das Eisenpentacarbonyl und das Eisenenneacarbonyl eine Vorzugsstellung genießen. Neben Komplexverbindungen, die ausschließlich CO als Ligand enthalten, sind auch solche Verbindungen geeignet, die neben CO weitere, aus der Chemie der Koordinationsverbindungen bekannte Liganden enthalten.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen TTS wird eine wirksame Menge an Wirkstoff in fester oder flüssiger Form, in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden können. Die Auswahl der Bestandteile, der Aufbau, die Gestaltung und die Wirkstoffkonzentrationen hängen von der Natur des Wirkstoffs und dem angestrebten Effekt ab, so daß keine allgemein gültigen Angaben möglich sind.

Die ausschließliche Verwendung der erfindungsgemäßen TTS liegt in der Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel, vorzugsweise in Pflasterform, zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus. Als Folge der Mangelercheinung sind zu nennen:

- Bluthochdruck und/oder Gefäßspasmen in Arterien
- Blutplättchenaggregation
- Störung immunologischer Prozesse
- Inflammatorische Prozesse
- Störung in der Übertragung von Erregungssignalen im zentralen und peripheren Nervensystem.

Die Herstellung gebrauchsfertiger Arzneimittel in Pflasterform bedarf von Fall zu Fall der Festlegung folgender Parameter, die vom Fachmann dem vorgesehenen Verwendungszweck angepaßt werden:

- Wirkstoffwahl
- Wirkstoffkombination

- Steuerung der Freisetzung
- Freisetzungsrate
- Zusammensetzung des Reservoirs
- Stabilisierung
- Enhancer-Zusatz
- Dicke der Schichten
- Ausgestaltung der Rückschicht
- Dimensionierung.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur topischen und systemischen Verabreichung von Wirkstoffen durch die Haut oder Schleimhaut an einen menschlichen oder tierischen Organismus, welche geeignet sind, die Kohlenmonoxid (CO)-Konzentration im Organismus zu erhöhen, **dadurch gekennzeichnet**, daß mindestens einer der Wirkstoffe ausgewählt ist aus Verbindungen, welche im Organismus Kohlenmonoxid (CO) freisetzen.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Liganden sind.
3. TTS nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Koordinationsverbindungen neben Kohlenmonoxid noch andere Liganden aufweisen.
4. TTS nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mehrkernige Koordinationsverbindungen mit Kohlenmonoxid als Ligand sind.
5. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe Metallcarbonyle von Metallen der sechsten bis achten Nebengruppe des Periodensystems sind, wobei neben CO weitere Liganden vorhanden sein können.
6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Eisenpentacarbonyl ist.
7. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Eisenenneacarbonyl ist.
8. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß es Wirkstoffe in Form von Salben, Cremes, Gelen oder Kolloiden, fallweise unter Einbeziehung von pharmazeutischen Formulierungen mit Liposomen oder Niosomen, enthält.
9. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Pflasterform vorliegt und eine undurchlässige Rückschicht, ein damit verbundenes Wirkstoffreservoir, bei Abwesenheit anderer Steuermechanismen eine die Abgabe des Wirkstoffs steuernde Membran, eine Haftklebeeinrichtung zur Befestigung des Systems auf der Haut und im Bedarfsfall eine vor der Applikation des Systems wieder ablösbare Schutzschicht aufweist.
10. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es zur Permeation des Wirkstoffs oder der Wirkstoffe durch die Haut durch Verwendung von elektrischem Strom beeinflußt ist.
11. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Zusatz von die Permeation des oder der Wirkstoffe

durch die Haut verbessernden Stoffen aufweist.

12. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff oder die Wirkstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.

5

13. Verfahren zur Herstellung des TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß eine wirksame Menge Wirkstoff oder Wirkstoffe in fester oder flüssiger Form oder in Lösung oder in Dispersion in das System eingebracht werden, wobei übliche Zusatzstoffe verwendet werden.

10

14. Verwendung eines transdermalen therapeutischen System nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung eines gebrauchsfertigen Arzneimittels zur Behebung von Kohlenmonoxid-Mangel im menschlichen oder tierischen Organismus.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65